

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-206624

(43)公開日 平成7年(1995)8月8日

(51)Int.Cl.⁸

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 K 7/00

C

審査請求 未請求 請求項の数8 F D (全 10 頁)

(21)出願番号 特願平6-20032

(22)出願日 平成6年(1994)1月20日

(71)出願人 000001959

株式会社資生堂

東京都中央区銀座7丁目5番5号

(72)発明者 末継 勝

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株

式会社資生堂第一リサーチセンター内

(72)発明者 篠島 哲

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株

式会社資生堂第一リサーチセンター内

(72)発明者 大沼 真美

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株

式会社資生堂第一リサーチセンター内

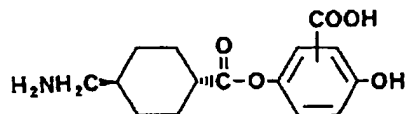
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 皮膚外用剤

(57)【要約】

【構成】 下記一般式化1で表されるゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体およびその塩よりなる群から選ばれる1種または2種以上と、アニオン性界面活性剤の1種または2種以上と、アニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤の1種または2種以上とを含有する皮膚外用剤。

【化1】

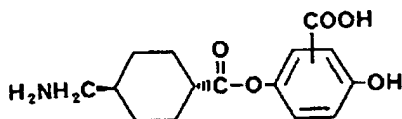


【効果】 ゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体およびその塩の経皮吸収促進効果に優れ、かつ、安全性、使用感触も良好である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記一般式1で表されるゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体およびその塩よりなる群から選ばれる1種または2種以上と、アニオン性界面活性剤の1種または2種以上と、アニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤の1種または2種以上とを含有することを特徴とする皮膚外用剤。

【化1】



【請求項2】アニオン性界面活性剤が分子内にスルホン酸基を有するアニオン性界面活性剤である特許請求の範囲第1項記載の皮膚外用剤。

【請求項3】アニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤がアミノキッド系半極性界面活性剤である特許請求の範囲第1項または第2項記載の皮膚外用剤。

【請求項4】アニオン性界面活性剤とアニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤との割合が分子比で20:1ないし1:20である特許請求の範囲第1項乃至第3項記載の皮膚外用剤。

【請求項5】アニオン性界面活性剤とアニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤との割合が分子比で10:1ないし1:10である特許請求の範囲第1項乃至第3項記載の皮膚外用剤。

【請求項6】ゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体およびその塩が、2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸およびその塩であることを特徴とする特許請求の範囲第1項乃至第5項記載の皮膚外用剤。

【請求項7】ゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体およびその塩の少なくとも1種以上の配合量が、皮膚外用剤全量中、0.001~20重量%であることを特徴とする特許請求の範囲第1項乃至第6項記載の皮膚外用剤。

【請求項8】ゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体およびその塩の少なくとも1種以上の配合量が、皮膚外用剤全量中、0.1~7重量%であることを特徴とする特許請求の範囲第1項乃至第6項記載の皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は経皮吸収促進剤成分を含有する皮膚外用剤に関する。更に詳しくはゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体およびその塩よりなる群から選ばれる1種または2種以上の経皮吸収性を高めるために、経皮吸収促進剤の有効成分としてアニオン性界面活性剤の1種または2種以上と、アニオン性界面活性

剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤の1種または2種以上とを含有する皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】従来から薬物の投与方法としては、経口投与や注射による皮下、筋肉内、静脈内への投与、直腸や口腔内の粘膜への投与等が行われており、中でも経口投与が広く、用いられている。しかしながら、経口投与の場合には、薬物は短時間に大量に吸収されるために血中濃度のコントロールがむずかしく、また吸収された薬物が初回循環時に肝臓の代謝によりその効力を失うことがあり、また刺激性の薬物の場合はその投与により胃腸障害等の副作用を惹起しやすい等の多くの欠点があった。近年このような副作用や欠点を改善するために経皮投与による外用製剤が開発されてきている。しかし、そのような外用製剤においても、薬物の経皮吸収性が十分に得られない場合が多く、その目的を達成し得ているとは言いがたい。すなわち皮膚の表面は皮膚角質層と呼ばれ、本来、体外からの異物の侵入を防御する障壁としての生理的機能を有するものであるため、単に従来外用製剤に常用されてきた基剤中に薬物を配合しただけでは、十分な経皮吸収性は得られない。これを改良するために近年、各種の経皮吸収促進剤が提案され、外用製剤の基剤に配合することが一般に行われている。そのような経皮吸収促進剤としては例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、メチルデシルスルホキシド等が公知である。

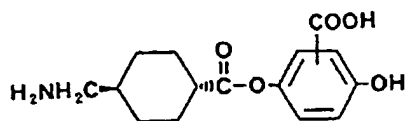
【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これらの経皮吸収促進剤は、満足な吸収促進効果が得られないものであったり、皮膚を刺激して紅斑を生じるなど、その効果、安全性、使用感の点で十分なものとは言いがたい。本発明者等は上記問題点に鑑み、ゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体およびその塩の経皮吸収促進効果に優れ、かつ安全性、使用感の点でも満足できる皮膚外用剤を開発すべく鋭意研究を行った結果、アニオン性界面活性剤の1種または2種以上と、アニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤の1種または2種以上とをゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体およびその塩を用いることにより、ゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体およびその塩の優れた経皮吸収性が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0004】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明の請求項1は、下記一般式2で表されるゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体およびその塩よりなる群から選ばれる1種または2種以上と、アニオン性界面活性剤の1種または2種以上と、アニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤の1種または2種以上とを含有することを特徴とする皮膚外用剤である。

【化2】



【0005】本発明の請求項2は、アニオン性界面活性剤が分子内にスルホン酸基を有するアニオン性界面活性剤である特許請求の範囲第1項記載の皮膚外用剤である。本発明の請求項3は、アニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤がアミノオキシド系半極性界面活性剤である特許請求の範囲第1項または第2項記載の皮膚外用剤である。本発明の請求項4は、アニオン性界面活性剤とアニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤との割合が分子比で20:1ないし1:20である特許請求の範囲第1項乃至第3項記載の皮膚外用剤である。本発明の請求項5は、アニオン性界面活性剤とアニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤との割合が分子比で10:1ないし1:10である特許請求の範囲第1項乃至第3項記載の皮膚外用剤である。本発明の請求項6は、ゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体およびその塩が、2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸およびその塩であることを特徴とする特許請求の範囲第1項乃至第5項記載の皮膚外用剤である。本発明の請求項7は、ゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体およびその塩の少なくとも1種以上の配合量が、皮膚外用剤全量中、0.001~20重量%であることを特徴とする特許請求の範囲第1項乃至第6項記載の皮膚外用剤である。本発明の請求項8は、ゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体およびその塩の少なくとも1種以上の配合量が、皮膚外用剤全量中、0.1~7重量%であることを特徴とする特許請求の範囲第1項乃至第6項記載の皮膚外用剤である。

【0006】以下、本発明の構成について詳述する。上記アニオン性界面活性剤としては、カルボン酸基、スルホン酸基、硫酸エステル基、リン酸エステル基を分子内に1種または2種以上有するアニオン性界面活性剤が挙げられる。カルボン酸基を有するものとしては脂肪酸セッケン、エーテルカルボン酸およびその塩、アミノ酸と脂肪酸との縮合物等のカルボン酸塩等を、また、スルホン酸基を有するものとしてはアルキルスルホン酸塩、ス

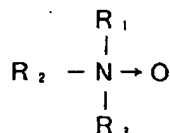
ルホコハク酸塩、エステルスルホン酸塩、アルキルアリールおよびアルキルナフタレンスルホン酸塩、N-アシルスルホン酸塩ホルマリン縮合系スルホン酸塩等を、硫酸エステル基を有するものとしては硫酸化油、エステル硫酸塩、アルキル硫酸塩、エーテル硫酸塩、アルキルアリールエーテル硫酸塩、アミド硫酸塩等を、リン酸エステル基を有するものとしては、アルキルリン酸塩、アミドリリン酸塩、エーテルリン酸塩、アルキルアリールエーテルリン酸塩等を挙げることができる。これらの中から1種または2種以上が任意に選択される。吸収促進効果から言えば、スルホン酸基を有するアニオン性界面活性剤が好ましい。

【0007】一方、アニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤としては、分子内に窒素原子を有する両性界面活性剤、半極性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤等を挙げることができる。両性界面活性剤としてはカルボキシベタイン、スルホベタイン、アミノカルボン酸塩、イミダゾリン誘導体等を、半極性界面活性剤としては、アミノオキシド等を、非イオン性界面活性剤としては、脂肪酸アルカノールアミド、ポリオキシエチレン脂肪酸アミド、アルカノールアミンのエステル、ポリオキシエチレンアルキルアミン等を、カチオン性界面活性剤としては、脂肪酸アミン塩、アルキル四級アンモニウム塩、芳香族四級アンモニウム塩、ピリジウム塩、イミダゾリウム塩等を挙げることができる。これらの中から1種または2種以上が任意に選択される。吸収促進効果から言えば、アミノオキシド系半極性界面活性剤が好ましい。本発明において用いられるアミノオキシドは、次のものがあげられる。

【0008】下記一般式化3で表わされるアミノオキシドで、具体例としては、ジメチルラウリルアミノオキシド、ジメチルミリスチルアミノオキシド、ジメチルセチルアミノオキシド、ジメチルステアリルアミノオキシド、ジメチルオレイルアミノオキシド、ジメチルベヘニルアミノオキシド、メチルジラウリルアミノオキシドなどが挙げられる。さらに、下記一般式化4で表わされるジヒドロキシエチルアルキルアミノオキシド、下記一般式化5で表わされるジメチルアルキルポリオキシエチレンアミノオキシドなどが挙げられる。これらのアミノオキシドのうちの一種または二種以上が用いられる。

【0009】

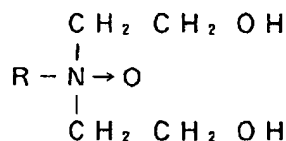
【化3】



(式中 R_1 、 R_2 および R_3 は炭素原子数 1 から 24 の直鎖または分岐のアルキル基あるいはアルケニル基を表わし、 R_1 、 R_2 、 R_3 のうち少なくとも 1 個は炭素原子数 8 以上の直鎖または分岐のアルキル基あるいはアルケニル基を表わす。)

【0010】

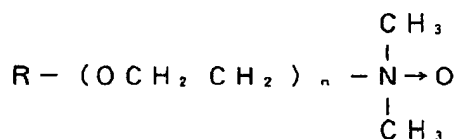
【化4】



(式中 R は炭素原子数 8 から 24 の直鎖または分岐のアルキル基あるいはアルケニル基を表わす)

【0011】

【化5】



(式中 R は炭素原子数 8 から 24 の直鎖または分岐のアルキル基あるいはアルケニル基を表わし、 n は 1 から 5 の整数を表わす)

【0012】本発明で用いるアニオン性界面活性剤とアニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤との合計配合量は、皮膚外用剤中 0.001～10 重量% が好ましく、より好ましくは 0.01～5 重量% である。また、アニオン性界面活性剤およびアニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤の割合は分子比で 20:1 ないし 1:20 が好ましく、さらに好ましくは 10:1 ないし 1:10 である。

【0013】本発明に係るゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体およびその塩は、例えば、次の方法により合成することができる。すなわちトラネキサム酸またはその反応性誘導体にゲンチシン酸を反応させることによりトラネキサム酸のゲンチシン酸エステルが製造される。トラネキサム酸の反応性誘導体としては酸クロライド、酸プロマイドのような酸ハライド、混合酸無水物等が好ましい。トラネキサム酸をそのまま反応させる場合にはジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を共存させるのが好ましい。また、トラネキサム酸のアミノ基を適当な保護基、例えば、ベンジルオキシカルボニル基等で保護しておき、エステル化後に該保護基を接触還元

等により立つ脱離してもよい。また、ゲンチシン酸のカルボキシ基および/または一方のフェノール性水酸基を適当な保護基、例えば、ベンジル基等で保護しておき、エステル化後に該保護基を接触還元等により脱離してもよい。

【0014】上記の如くして製造された本発明化合物は所望のより塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸塩、あるいは酢酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸塩、あるいはナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等とすることができる。

【0015】具体的に物質名を例示すれば、2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸、2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸塩酸塩、2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸ナトリウム、5-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-2-ヒド

ロキシ安息香酸、5-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-2-ヒドロキシ安息香酸塩酸塩、5-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-2-ヒドロキシ安息香酸カリウム等があげられる。

【0016】本発明で用いられるゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体およびその塩の配合量は、皮膚外用剤全量中0.001~20重量%、より好ましくは0.1~7重量%である。

【0017】本発明に係る皮膚外用剤の剤型は任意であり、例えば化粧水などの可溶化系、乳液、クリームなどの乳液系、又は軟膏、分散液などの任意の剤型をとることができる。

【0018】本発明に係る皮膚外用剤には、上記の必須構成成分の他に一般的に医薬品、医薬部外品、化粧品等の配合される成分を配合することができる。それらの成分としてはグリセリン、プロピレングリコール等の多価アルコール、流動パラフィン、スクワラン、高級脂肪酸、高級アルコール等の油分、クエン酸、乳酸などの有機酸類、苛性ソーダ、トリエタノールアミン等のアルカリ類、カチオン性界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、粉末、顔料、染料、防腐防黴剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、キレート剤、増粘剤、保湿剤、アルコール、水、香料等が挙げられる。

【0019】

【実施例】以下に実施例と試験例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらにのみ限定されるものではない。配合量は重量%である。先ず、本発明に係るゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体およびその塩の合成例について詳述する。

【0020】合成例1 トラネキサム酸のベンジルオキシカルボニル保護体

(トランス-4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチルシクロヘキサカルボン酸)トラネキサム酸(6.3g, 40mmol)の10%水酸化ナトリウム水溶液(16ml)にベンジルオキシカルボニルクロライド(8.2g, 48mmol)、10%水酸化ナトリウム水溶液(20ml)を氷冷撹拌下、順次滴下した。氷冷下1時間撹拌後、塩酸を加え反応系内を酸性にした後、結晶をろ取した。ベンゼン-石油エーテルより再結晶し、トラネキサム酸のベンジルオキシカルボニル保護体(10.7g, 収率92%)を得た。

融点 114~116 °C

【0021】合成例2 ゲンチシン酸のジベンジル保護体

(5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ安息香酸ベンジルエステル)ゲンチシン酸(10g, 65mmol)を室温、アセトン中、炭酸カリウム存在下、ベンジブロマイド(20ml, 130mmol)と10時間反応させ、シリカゲルカラムにて分離精製し、ゲンチシン酸のジベンジル保護体(14.0g, 収率83%)を得た。

融点 68.5~69.0°C

【0022】合成例3 ゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体の保護体

(5-ベンジルオキシ-2-(トランス-4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)安息香酸ベンジルエステル)トランス-4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチルシクロヘキサカルボン酸(4.4g, 15mmol)を塩化チオニル(5ml)に加え、40°Cにて30分間反応させた後、反応系内に石油エーテル(50ml)を加え析出した白色結晶をろ取した。この白色結晶の乾燥ベンゼン溶液(50ml)を室温撹拌下、5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ安息香酸ベンジルエステル(3.75g, 14.5mmol)とトリエチルアミン(1.63g, 16mmol)を溶解した乾燥ベンゼン溶液(60ml)に徐々に滴下した後、さらに4時間撹拌した。反応系内に析出したトリエチルアミン塩酸塩をろ去した後、シリカゲルカラムにて分離精製し、ゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体の保護体(4.02g, 収率52%)を得た。

融点 118.5~119 °C

【0023】合成例4 ゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体

(2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸)5-ベンジルオキシ-2-(トランス-4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)安息香酸ベンジルエステル(1.07g, 2mmol)を酢酸(100ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(100mg)を加え、室温、常圧にて接触還元を行った。理論量の水素が吸収された後、触媒をろ去、反応液を減圧濃縮し、残渣をエーテルより結晶化しゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体を白色結晶(438 mg, 収率100%)として得た。

融点 196~198.5 °C

【0024】合成例5 ゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体塩酸塩

(塩酸2-(4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸)2-(4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸(500mg)を9%塩酸酢酸溶液-エーテルより結晶化し、さらにエタノール-エーテルより再結晶し、ゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体塩酸塩を白色結晶(420 mg, 収率72%)として得た。

融点 246.5~248.5 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, ppm)

δ 1.01~2.51 (m, 10H, シクロヘキサン環)

δ 2.66 (d, 2H, J=6.8Hz, -CH₂-NH₂)

δ 6.91 (d, 1H, J=8.5Hz, ベンゼン環H-3)

δ 6.98 (dd, 1H, J=2.9 and 8.5Hz,

ベンゼン環H-4)

δ 7.28 (d, 1H, $J=2.9$ Hz, ベンゼン環H-6)

δ 8.05 (bs, 3H, $-\text{NH}_2^+ \text{Cl}^-$)

δ 9.75 (bs, 1H, $-\text{OH}$)

δ 12.74 (bs, 1H, $-\text{COOH}$)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, ppm)

δ 27.6 (シクロヘキサン環C-3, C-5)

δ 28.6 (シクロヘキサン環C-2, C-6)

δ 34.9 (シクロヘキサン環C-4)

δ 42.0 (シクロヘキサン環C-1)

δ 44.1 ($-\text{CH}_2\text{NH}_2$)

δ 117.0 (ベンゼン環C-6)

δ 120.0 (ベンゼン環C-4)

δ 124.4 (ベンゼン環C-3)

δ 124.6 (ベンゼン環C-1)

δ 142.0 (ベンゼン環C-2)

δ 154.8 (ベンゼン環C-5)

δ 165.6 (エステルC=O)

δ 173.7 ($-\text{COOH}$)

元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ として

計算値(%) C: 54.63, H: 6.11, N: 4.25, Cl: 10.75

実測値(%) C: 54.62, H: 6.12, N: 4.22, Cl: 10.72

【0025】合成例6~8

合成例2~5の方法に準じて以下の化合物を合成した。

【0026】合成例6

2, 5-ジヒドロキシー安息香酸ベンジルエステル

融点 101.5~103.0 °C

【0027】合成例7

5-(トランス-4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-2-ヒドロキシ安息香酸ベンジルエステル

融点 110~111 °C

【0028】合成例8

塩酸5-(4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-2-ヒドロキシ安息香酸

融点 181~185 °C

^1H -NMR (DMSO- d_6 , TMS, ppm)

δ 1.02~2.55 (m, 10H, シクロヘキサン環)

δ 2.68 (t, 2H, $J=5.9$ Hz, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$)

δ 6.98 (d, 1H, $J=8.8$ Hz, ベンゼン環H-3)

δ 7.25 (dd, 1H, $J=2.9$ and 8.8 Hz, ベンゼン環H-4)

δ 7.47 (d, 1H, $J=2.9$ Hz, ベンゼン環H-6)

δ 8.11 (bs, 3H, $-\text{NH}_2^+ \text{Cl}^-$)

元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ として

計算値(%) C: 54.63, H: 6.11, N: 4.25, Cl: 10.75

実測値(%) C: 54.64, H: 6.08, N: 4.22, Cl: 10.78

【0029】薬剤透過性試験

本発明品について薬剤透過性試験を行った。

実施例1~5

次の組成からなる薬剤試料を調製した。

(1) 2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸塩酸塩	1.0%
(2) アニオン性界面活性剤(表1記載)	0.1
(3) アニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤(表1記載)	0.1
(4) エタノール	20.0
(5) 精製水	残 余

(製法) (1)、(2)、(3)を(4)に溶解した後(5)を添加混合し、試料とした。

【0030】

【表1】

	アニオン性界面活性剤	アニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤
実施例 1	ドデシル硫酸ナトリウム	ジメチルステアリルアミノキシド
実施例 2	ドデシル硫酸ナトリウム	ジメチルベヘニルアミノキシド
実施例 3	ドデシル硫酸ナトリウム	ジヒドロキシエチルステアリルアミノキシド
実施例 4	ドデシルリン酸ナトリウム	ジメチルラウリルアミノキシド
実施例 5	ドデシルリン酸ナトリウム	ジメチルミリスチルアミノキシド
比較例 1	—	—

【0031】比較例1

- (1) 2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシル
カルボニルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸塩酸塩 1.0%
- (2) エタノール 20.0
- (3) 精製水 残 余

(製法) 実施例に準ずる。

【0032】試験例

アニオン性界面活性剤およびアニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤によるゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体およびその塩の経皮吸収促進効果を評価するため、ヘアレスマウスの摘出皮膚を用いた、invitro拡散セルによる薬剤透過性試験を行った。拡散セル装置は拡散面積2cm²の垂直膜型二室セルを用いた、10~15週齢の雄性ヘアレスマウスの背部の皮膚全層を摘出し、拡散セルに装着した。薬剤試料側セル室に薬剤試料を2ml、レセプター側セル室にリン酸緩衝生理食塩水(pH 7.2)を2ml入れ、両相を穏やかに攪拌しながらセル全体を恒温槽中で32℃に保った。24時間後にレセプター液をサンプリングし、高速液体クロマトグラフィーによりレセプター側に透過してきた薬剤量を定量した。結果は薬剤透過率(%)として表わした。

【0033】

【表2】

	薬剤透過率(%)	効果
実施例 1	32.7	有り
実施例 2	26.1	有り
実施例 3	19.8	有り
実施例 4	12.5	有り
実施例 5	13.4	有り
比較例 1	0.8	無し

【0034】表2より明らかなように、本発明の経皮吸収促進剤は、ゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体およびその塩の皮膚透過促進効果に優れていることがわかる。

【0035】薬剤経皮吸収試験

実施例6

- (1) [¹⁴C] 2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシル
カルボニルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸塩酸塩 1.0%
- (2) ドデシル硫酸ナトリウム 0.1
- (3) ジメチルステアリルアミノキシド 0.1
- (3) エタノール 20.0
- (4) 精製水 残 余

(製法) (1)、(2)、(3)を(4)に溶解した後

(5)を添加混合し、試料とした。

【0036】比較例2

- (1) [^{14}C] 2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシル
カルボニルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸塩酸塩 1.0%
- (2) エタノール 20.0
- (3) 精製水 残余

(製法) 実施例に準ずる。

【0037】試験例

一群3匹からなる10週齢の雄性ヘアレスマウス背部皮膚に、鳥居パッチテスト用絆創膏(径1.6cm)にて、試料100 μl を貼付した。絆創膏の上にスポンジを置き、更にゴムの薄膜で被膜し、絆創膏を密着するようにした。塗布後、直ぐにプラスチック製の密封容器中に入れ、空気を送り、呼吸排泄される炭酸ガスをモノエタノールアミンの50%メタノール溶液に吸収させた。塗布後、24及び48時間で塗布部の絆創膏を除去し、絆創膏中の放射活性を測定した。次いで塗布部をセロハンテープで8回ストリッピングを行い、セロテープに密着した角層中の放射活性を測定した。その後、動物は屠殺し塗布部の皮膚を剥離し、皮膚中の放射活性を測定した。残った全身は0.5N-水酸化ナトリウム水溶液30gを加えて、ブレンダーにてホモジネートとし、この一定量を

採取し、放射活性を測定した。また、所要時間までに排泄された糞、及び尿は回収し、放射活性を測定した。以上の呼吸排泄量、糞・尿排泄量、及び体内貯留量の和をもって体内経皮吸収量とした。

【0038】

【表3】

	体内経皮吸収量
実施例6	15.5%
比較例2	2.1%

【0039】表3より明らかなように、本発明の経皮吸収促進剤はゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体およびその塩の吸収促進効果に優れていることがわかる。

【0040】

実施例7 クリーム

- A. セタノール 4.0%
- ワセリン 5.0
- 流動パラフィン 8.0
- スクワラン 5.0
- イソプロピルミリステート 3.0
- POE(25)セチルエーテル 2.0
- ドデシル硫酸ナトリウム 1.0
- ドデシルリン酸ナトリウム 1.0
- ドデシルジメチルアミノオキサライド 2.0
- グリセリルモノステアレート 2.0
- 防腐剤 適量
- B. 2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシル
カルボニルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸塩酸塩 5.0
- グリセリン 5.0
- プロピレングリコール 5.0
- 精製水 全体を100とする量

(製法) Aの成分を70℃に加熱し溶解する。Bの成分を70℃に加熱溶解したのち、そのなかにAを加え乳化

処理する。その後熱交換を施してクリームを得る。

【0041】

比較例3 クリーム

- A. セタノール 4.0%
- ワセリン 5.0
- 流動パラフィン 8.0
- スクワラン 5.0
- イソプロピルミリステート 3.0
- POE(25)セチルエーテル 2.0
- グリセリルモノステアレート 2.0
- 防腐剤 適量
- B. 2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシル

カルボニルオキシ) - 5-ヒドロキシ安息香酸塩酸塩	5.0
グリセリン	5.0
プロピレングリコール	5.0

精製水

全体を100とする量

(製法) 実施例に準ずる。

【0042】試験例

実施例7、実施例7より2- (トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ) - 5-ヒドロキシ安息香酸塩酸塩を除いた系、比較例3及び比較例3より2- (トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ) - 5-ヒドロキシ安息香酸塩酸塩を除いた系でそれぞれ調製したクリームについて、色黒、しみ、そばかす等に悩む、被験者、一群20名として1つ

の試料クリームを朝夕、3ヶ月間毎日顔面に塗布し、その美白効果を調べた。判定基準は、「色素沈着がほとんど目立たなくなった」(スコア2)、「非常にうすくなった」(スコア1)、「ややうすくなった」(スコア0.5)、「変化なし」(スコア0)として各基剤別に平均スコアを求めた。

【0043】

【表4】

基 剤	3ヶ月後の平均スコア
実 施 例 7	1.6
比 較 例 3	0.8
実施例7より2- (4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ) - 5-ヒドロキシ安息香酸塩酸塩を除いた系	0
比較例3より2- (4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ) - 5-ヒドロキシ安息香酸塩酸塩を除いた系	0

【0044】表4より明らかな様に実施例のクリームが美白効果作用に優れていることがわかる。

【0045】

実施例8 乳 液

A. セタノール	1.5%
ステアリン酸	1.0
パルミチン酸	1.2
ラノリン	3.0
スクワラン	4.0
オリーブ油	2.0
オレイルオレート	2.0
ジメチルポリシロキサン (6cs)	3.0
グリセリルモノオレート	2.0
POE (50) オレイルエーテル	1.0
防腐剤	適 量
香料	適 量
B. プロピレングリコール	5.0
グリセリン	2.0
PEG1500	2.0
苛性カリ	0.08
セチル硫酸ナトリウム	0.5
ジメチルオレイルアミノキシド	5.0
カルボキシビニルポリマー	0.15
エタノール	3.0
精製水	全体を100とする量
C. 2- (トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ) - 5-ヒドロキシ安息香酸塩酸塩	20.0

(製法) Aの成分を70℃に加熱し溶解する。Bの成分を70℃に加熱溶解したのち、そのなかにAを加え乳化処理する。そのものにCを加え均一混合せしめ次いで熱

交換を施して乳液を得る。

【0046】

実施例9 化粧水

5-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシル	
カルボニルオキシ)-2-ヒドロキ安息香酸塩酸塩	0.1%
ミリスチル硫酸ナトリウム	0.01
ジメチルミリスチルアミノオキシド	0.01
エタノール	9.0
POE(20)オレイルエーテル	1.0
防腐剤	適量
香料	適量
精製水	全体を100とする量

上記成分を攪拌混合し化粧水を得る。

【0047】

【発明の効果】本発明に係る皮膚外用剤は、ゲンチシン

酸とトラネキサム酸のエステル体およびその塩の経皮吸収促進効果に優れ、かつ安全性、使用感にも良好な皮膚外用剤である。

フロントページの続き

(72)発明者 芝田 由記
神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株
式会社資生堂第一リサーチセンター内
(72)発明者 加来 留美子
神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株
式会社資生堂第一リサーチセンター内

(72)発明者 北村 謙始
神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株
式会社資生堂第一リサーチセンター内
(72)発明者 岩本 中
神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株
式会社資生堂第一リサーチセンター内